

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012892041 **Image available**

WPI Acc No: 2000-063876/200006

Self-etching dental materials containing polymerizable phosphonic acids,
used e.g. as bonding, filling or sealing materials

Patent Assignee: DEGUSSA-HUELS AG (DEGS)

Inventor: ALBERT P; DORN K; LOEHDEN G

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19918974	A1	19991216	DE 1018974	A	19990427	200006 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1025688 A 19980609

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 19918974	A1		7	A61K-006/083	

Abstract (Basic): DE 19918974 A1

NOVELTY - Dental materials contain polymerizable
(meth)acryloyloxyalkanephosphonic acids (I).

DETAILED DESCRIPTION - Dental materials comprise phosphonic acids
of formula (I).

R1=H or methyl;

n=1-11.

USE - For dental restoration work. The material is specifically a
bonding agent, cement, 'compomer', composite, filling material, sealing
material, facing plastic or facing plastic adhesive for dental use (all
claimed).

ADVANTAGE - The materials have self-etching properties, are rapidly
taken up by dental substrates or flaws and give stronger and
longer-lasting bonds to dental substrates than prior art analogs (e.g.
as described in DE2818068). They can be anchored in cavities in the
teeth in a single stage (i.e. without pre-etching) and without addition
of further components.

pp; 7 DwgNo 1/1

Derwent Class: A14; A96; D21

International Patent Class (Main): A61K-006/083



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 18 974 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 6/083

⑲ Aktenzeichen: 199 18 974.9
⑳ Anmeldetag: 27. 4. 99
㉑ Offenlegungstag: 16. 12. 99

DE 199 18 974 A 1

⑤⑥ Innere Priorität:
198 25 688. 4 09. 06. 98
⑦① Anmelder:
Degussa-Hüls AG, 60311 Frankfurt, DE

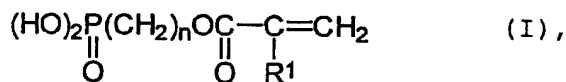
⑦② Erfinder:
Löhdén, Gerd, Dr., 63457 Hanau, DE; Dorn, Klaus,
Dr., 63457 Hanau, DE; Albert, Philipp, Dr., 63456
Hanau, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Dentalwerkstoff mit polymerisierbaren Phosphonsäuren

⑤⑦ Die bisher im Stand der Technik genannten Zahnre-
staurationsmittel auf Kunststoffbasis weisen Mängel, wie
z. B. schnelle Abnahme der Haftung am Zahnuntergrund
oder Fehlen einer selbststützenden Eigenschaft, auf.
Dentalwerkstoffe aufweisend Phosphonsäuren der allge-
meinen Formel I



worin

R¹ = H, Methyl und

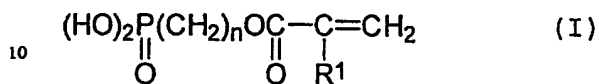
n eine ganze Zahl zwischen 2 und 11 ist,
und insbesondere Bondings als Dentalwerkstoffe besit-
zen die Fähigkeit, eine starke und dauerhafte Bindung des
Dentalwerkstoffs zum Zahnuntergrund auszubilden. Dar-
über hinaus gestatten sie die Einbringung des Dental-
werkstoffs in die Kavität in einem Arbeitsschritt, da auf-
grund der selbststützenden Eigenschaft eine vorherige
Anätzung des Zahnuntergrunds überflüssig wird.

DE 199 18 974 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung richtet sich auf einen polymerisierbaren Dentalwerkstoff mit hoher Bindungsfestigkeit zum Zahnuntergrund und einer selbststützenden Fähigkeit.

- 5 Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf einen Dentalwerkstoff auf Basis von polymerisierbaren, ethylenisch ungesättigten Monomeren, welche eine Phosphonsäuregruppe besitzen, wie sie in der allgemeinen Formel I dargestellt sind.



Als neue Dentalwerkstoffe im Rahmen der Erfindung gelten Zemente, Compomere, Composite, Füllungswerkstoffe, Versiegler und Verblendkunststoffe sowie Klebstoffe für Verblendkunststoffe für dentale Anwendungen.

- 15 Kunststoffe erfahren in letzter Zeit eine zunehmende Bedeutung auf dem Gebiet der Zahnrestauration. Es besteht aber weiterhin ein Bedarf an Kunststoffen für dentale Anwendungen, die gegenüber den auf dem Markt befindlichen Materialien verbesserte Eigenschaften aufweisen.

- Als Kunststoffe für dentale Anwendungen haben sich Dentalwerkstoffe auf Basis von polymerisierbaren, ethylenisch ungesättigten Monomeren etabliert. Normalerweise besitzen Acrylderivate eine geringe Affinität zum natürlichen Zahnschmelz. Um diese Affinität zu erhöhen, werden verschiedenste funktionelle Gruppen, wie Phosphorsäure und Phosphorsäurederivate, an die ethylenisch ungesättigten Monomere gekoppelt.

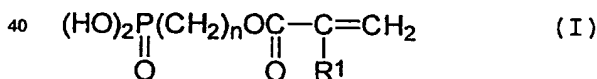
Aus der DE 195 44 673 oder EP 0 115 948 sind Acrylderivate bekannt, welche über eine Esterbindung mit Phosphorsäure oder Phosphorsäurederivaten verbunden sind. Diese Esterbindung stellt einen potentiellen Schwachpunkt dar, der zum Versagen des Materials führen kann.

- 25 Aus der DE 28 18 068 ist zu entnehmen, daß bei der Anbindung der Acrylat-Einheiten an die phosphorhaltige Gruppe über eine P-C-Bindung eine dauerhaftere Verankerung am Zahnuntergrund erreicht wird, da die hydrolysierbare Einheit fehlt. In oben angegebener Patentschrift werden allerdings ausnahmslos acrylsubstituierte Alkylphosphinsäuren zur Lösung des Haftproblems vorgestellt. Um eine gute Haftvermittlung ethylenisch ungesättigter Monomeren zum Zahnuntergrund zu erreichen, ist es notwendig, den Zahnuntergrund vor Einbringen des Füllguts in die gelegte Kavität anzuätzen. Der Zahnarzt muß deshalb zur Ausführung dieser Arbeit zwei getrennte Schritte durchführen, um ein entsprechend gutes Ergebnis zu erhalten.

In Anbetracht des hierin angegebenen und diskutierten Standes der Technik war es mithin Aufgabe der Erfindung, einen verbesserten Dentalwerkstoff anzugeben, der insbesondere eine stärkere und dauerhaftere Anbindung zum Zahnuntergrund bewirkt.

- 35 Die Lösung dieser sowie weiterer im einzelnen nicht näher genannter, jedoch aus den einleitenden Erörterungen des Standes der Technik ableitbarer oder sich ohne weiteres erschließender Aufgaben gelingt durch einen Dentalwerkstoff gemäß Anspruch 1.

Dadurch, daß der Dentalwerkstoff Phosphonsäuren der allgemeinen Formel I,



worin

- 45 $\text{R}^1 = \text{H}$, Methyl und

n eine ganze Zahl zwischen 1 und 11 ist,

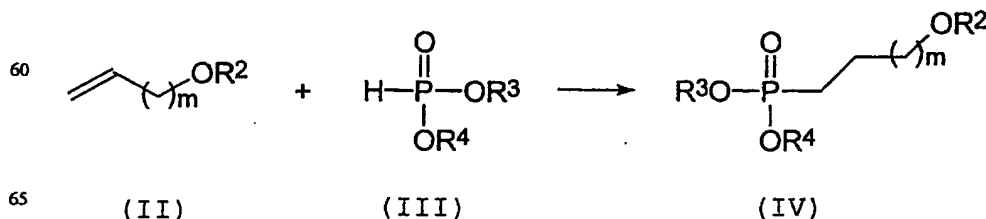
als polymerisierbarer Bestandteil aufweist, gelingt es, Zahnfüllmaterialien zu erhalten, welche eine äußerst starke und dauerhaftere Anbindung des Füllkörpers an den Zahnuntergrund bei gegenüber dem Stand der Technik gleichbleibend guter Haftung zu erreichen.

- 50 Dentalwerkstoffe, welche sich ganz besonders gut für den oben angegebenen Einsatz auszeichnen, besitzen als Rest R^1 eine Methylgruppe und/oder weisen ein n von 1 bis 3 in den Phosphonsäuren der allgemeinen Formel I auf.

Phosphonsäuren der allgemeinen Formel I können durch die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Phosphorigsäuredialkylestern der allgemeinen Formel III zu Monoalkylphosphonsäureestern der allgemeinen Formel IV (Schema 1) hergestellt werden,

55

Schema 1



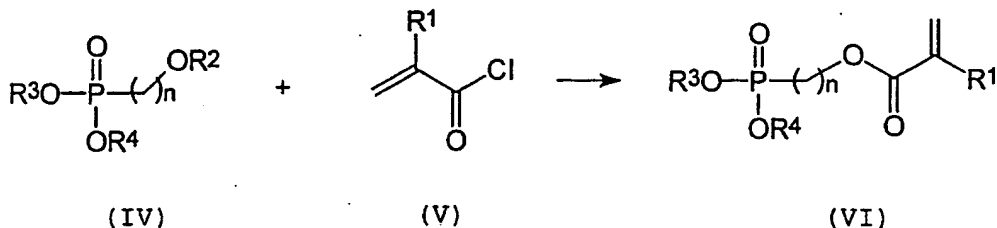
wobei R^2 für H oder Acetyl steht und $m = n - 2$ für $n \geq 2$ ist, sowie R^3 und R^4 unabhängig voneinander einen linearen

oder verzweigten (C_1 - C_4)-Alkylrest bedeuten können. Als Alkylreste können Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Isopropyl, sec-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl eingesetzt werden.

Im Falle von $R^2 = \text{Acetyl}$ wird die Verbindung der allgemeinen Formel IV vor deren Weiterverarbeitung zur allgemeinen Verbindung der Formel IV mit $R^2 = H$ hydrolysiert.

Anschließend setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit $R^2 = H$ mit Verbindungen der allgemeinen Formel V um (Schema 2),

Schema 2

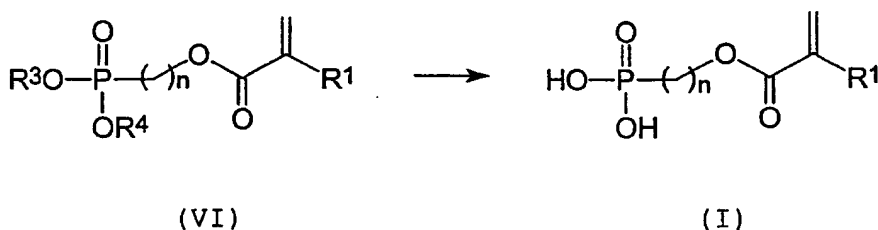


wobei Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhalten werden, worin R^2 bis R^4 die oben angegebene Bedeutung besitzen und R^1 für H oder Methyl steht.

Im Falle von $n = 1$ ist die Ausgangssubstanz IV käuflich erwerbbar.

Abschließend hydrolysiert man die Verbindung der allgemeinen Formel VI zu den gewünschten Produkten der allgemeinen Formel I (Schema 3).

Schema 3



Bevorzugt wird die in Schema 1 dargestellte Reaktion ohne Zusatz eines Lösungsmittels in Substanz durchgeführt. Diese Reaktionsfolge ist schon beschrieben in Houben-Weyl, 4. Aufl., Bd. XII/1, S. 463 ff.

Befindet sich anstelle von R^2 eine Acetylgruppe, so kann die notwendige Hydrolyse bevorzugt mit einem Alkalihydroxid in einem Alkohol durchgeführt, ganz bevorzugt ist in diesem Zusammenhang der Einsatz von KOH und Methanol als Base und Lösungsmittel durchgeführt werden (wie in DE 30 21 264 C2 beschrieben).

Die Umsetzung aus Schema 2 kann z. B. nach der Einhorn-Variante in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Zusatz von Pyridin als Base erfolgen. Es ist jedoch auch eine analoge Umsetzung nach Schotten-Baumann im 2-Phasen-System denkbar.

Als inerte organische Lösungsmittel können 1,2-Dichlorethan, Toluol, Xylol, Dichlorbenzol eingesetzt werden.

Die Abspaltung der linear oder verzweigten Alkylgruppen aus der allgemeinen Formel VI kann bevorzugt in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Zusatz von Ethylacetat mit Trimethylbromsilan und anschließend mit Methanol erfolgen. Als geeignete inerte organische Lösungsmittel können Chloroform, Dichlormethan, Tetrachlormethan eingesetzt werden.

Erfindungsgemäß kann der Dentalwerkstoff aufweisend Phosphonsäuren der allgemeinen Formel I als wirksamer Bestandteil ein Bonding sein.

Durch den Einsatz der verglichen mit den Dialkylphosphinsäuren aus DE 28 18 068 sehr viel saureren Phosphonsäuren der allgemeinen Formel I wirken diese deshalb als selbststützende Komponente in selbststützenden Bondings.

Weiterhin können die Phosphonsäuren der allgemeinen Formel I in Dentalwerkstoffen wie Zemente, Compomere, in Composite, Füllwerkstoffe, Versiegler und Verblendkunststoffen oder Klebstoffe für Verblendkunststoffe sein.

Dadurch, daß man wäßrige Lösungen der neuen Phosphonsäuren der allgemeinen Formel I in Dentalwerkstoffen einsetzt, gelangt man erfindungsgemäß und in besonders vorteilhafter Weise zu neuen selbststützenden Dentalwerkstoffen. Der Vorteil dieser Materialien ist, daß sie trotz starker und dauerhafter Bindung an den Zahnuntergrund eine selbststützende Eigenschaft besitzen, die es dem Zahnarzt erlaubt, entgegen dem Stand der Technik mit einem Arbeitsschritt den Dentalwerkstoff in der Kavität des Zahnes zu verankern. Der Stand der Technik beschreibt lediglich Systeme, die durch Mischen von mehreren Komponenten in der Lage sind, ähnlich zu wirken.

Die Bondings weisen insbesondere eine Zusammensetzung aus den Bestandteilen i bis iv auf, wobei die Summe der Bestandteile i bis iv zusammen 100 Gew.-% ergibt und der Bestandteil

- i) 5-80 Gew.-% Wasser,
- ii) 1-90 Gew.-% Phosphonsäure der allgemeinen Formel I,
- iii) 0,5-5 Gew.-% übliche Zusätze,

- iv) 5–90 Gew.-% eines weiteren Monomeren,
- v) 0 bis 20% Füllstoff und
- vi) 0 bis 50% anderer Lösungsmittel

5 ist.

Übliche Zusätze können Initiatoren, Beschleuniger, Stabilisatoren sein. Andere Lösungsmittel können sein Aceton, Ethanol.

Als weitere Monomere können beispielsweise in Betracht kommen Triethylenglykoldimethacrylat (TEGDMA), Tetraethylenglykoldimethacrylat, Glycerindimethacrylat (GDMA), Glycerindimethacrylat, Bowenmonomer, Hydroxyethylmethacrylat, Urethandimethacrylate, Polyethylenglykoldimethacrylate. Diese Aufzählung ist beispielhaft und nicht abschließend zu verstehen.

Füllstoffe sind u. a. Gläser in irregulärer und sphärischer Form, Aerosile, Hydroxylapatite, Präpolymerisate, Polysiloxane und/oder Schichtsilikate. Unter Schichtsilikaten werden Silikate mit unendlichen 2-dimensionalen Strukturen verstanden, welche ggf. hydrophobisiert sein können, u. a. Bentonite. Die ins Auge gefaßten Füllstoffe werden in der DE 196 40 454 näher ausgeführt.

Die folgenden Beispiele sollen die dargelegte Erfindung verdeutlichen, sie jedoch keinesfalls einschränken.

D) Herstellungsbeispiele

20

Synthese von 2-Acetoxyethanphosphonsäuredimethylester

In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 1000 g Dimethylphosphit (9,1 mol) vorgelegt und unter Stickstoff auf 120°C erwärmt. Über den Tropftrichter wird über eine Zeit von 2 Stunden eine Lösung bestehend aus 200 g Vinylacetat (2,3 mol), 19,0 g AIBN (0,12 mol) und 278 g Dimethylphosphit (2,5 mol) zutropft. Nach beendeter Zugabe wird 2 Stunden bei 120°C weitergerührt, abgekühlt und das überschüssige Dimethylphosphit durch Vakuumdestillation abgetrennt.

Der Rückstand wird fraktioniert im Ölpumpenvakuum destilliert.

Man erhält 395 g einer farblosen Flüssigkeit (2,01 mol; Ausbeute: 88%) bei 93°C/0,5 Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.04 ppm (s, 3H); 2.20 (m, 2H); 3.75 (d, 6H); 4.30 (m, 2H)

30

Synthese von 2-Hydroxyethanphosphonsäuredimethylester

274 g 2-Acetoxyethanphosphonsäuredimethylester (1,4 mol), 445 g Methanol (13,9 mol) und 2 g Kaliumhydroxid werden 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Am Rotationsverdampfer werden das überschüssige Methanol und der entstandene Essigsäuremethylester abdestilliert. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert (112°C/0,05 Torr). 184,5 g der farblosen Flüssigkeit entsprechen einer 10 Ausbeute von 86%.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.12 ppm (m, 2H); 3.75 (d, 6H); 3.88 (m, 2H); 4.35 (s, 1H)

40

Synthese von 2-Methacryloxyethanphosphonsäuredimethylester

38,5 g Hydroxyethanphosphonsäuredimethylester (250 mmol) werden in 150 ml trockenem Dichlormethan gelöst. 23,7 g Pyridin (300 mmol) werden zugegeben und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 31,4 g Methacrylsäurechlorid (300 mmol) werden so zutropft, daß die Temperatur der Lösung 5°C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird 30 min bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend werden 5 ml Methanol zugegeben und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgetrennt (Elutionsmittel: 1. Ethylacetat; 2. Tetrahydrofuran). Das Produkt bildet die letzte Fraktion.

Ausbeute: 24 g einer farblosen Flüssigkeit (108 mmol; 43%)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.95 ppm (s, 3H); 2.25 (m, 2H); 3.75 (d, 6H); 4.40 (m, 2H); 5.62 (s, 1H); 6.13 (s, 1H)

50

Synthese von 2-Methacryloxyethanphosphonsäure-bis-trimethylsilylester

15 g 2-Methacryloxyethanphosphonsäuredimethylester (67,5 mmol) werden in 40 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 0,5 g Ethylacetat versetzt. Unter Rühren werden langsam 21,70 g Trimethylbromsilan (142 mmol) zugegeben. Die Lösung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gelöst. Anschließend werden alle leichtflüchtigen Bestandteile der Lösung im Vakuum entfernt. Zurück bleiben 22,90 g einer farblosen Flüssigkeit, die nicht weiter aufgearbeitet wird, sondern direkt der Methanolyse zugeführt wird.

60

Synthese von 2-Methacryloxyethanphosphonsäure

22,90 g 2-Methacryloxyethanphosphonsäure-bis-trimethylsilylester (Rohprodukt) werden mit 20 ml Methanol (wasserfrei) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Vakuum werden die leichtflüchtigen Lösungsbestandteile abgetrennt. Der Rückstand wird bei 50°C am Kugelrohr (0,2 Torr) von Nebenprodukten befreit. 12,84 g der leicht viskosen Flüssigkeit entsprechen einer Ausbeute von 98% (bezogen auf 2-Methacryloxyethanphosphonsäuredimethylester).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.92 ppm (s, 3H); 2.27 (m, 2H); 4.40 (m, 2H); 5.60 (s, 1H); 6.11 (s, 1H); 9.60 (s, 2H)

Vollkommen analog erfolgte die Darstellung von:

3-Acetoxypropanphosphonsäuredimethylester

Ausgehend von Allylacetat wurde das Produkt in einer Ausbeute von 82% erhalten.

Siedepunkt: 106°C/0,5 Torr

¹H-NMR (CDCl₃): 1.85 ppm (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.08 (s, 3H); 3.75 (d, 6H); 4.12 (t, 2H)

3-Hydroxypropanphosphonsäuredimethylester

Ausbeute: 96%

Das Produkt wurde zur Vermeidung von Zersetzung nicht destilliert.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.88–1.95 ppm (m, 4H), 3.65 (t, 2H); 3.75 (d, 6H); 3.92 (s, 1H)

3-Methacryloxypropanphosphonsäuredimethylester

Ausbeute: 36%

¹H-NMR (CDCl₃): 1.85–1.95 ppm (m, 5H); 2.15 (m, 2H); 3.75 (d, 6H); 4.28 (m, 2H); 5.62 (s, 1H); 6.13 (s, 1H)

3-Methacryloxypropanphosphonsäure-bis-trimethylsilylester

Ausbeute: 96% (Rohprodukt)

3-Methacryloxypropanphosphonsäure

Ausbeute: 95%

¹H-NMR (CDCl₃): 1.84–1.92 ppm (m, 5H); 2.14 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 5.60 (s, 1H); 6.11 (s, 1H), 9.70 (s, 2H)

Synthese von Methacryloxymethylphosphonsäurediethylester

6,32 g (37,6 mmol) Hydroxymethylphosphonsäurediethylester (Aldrich) werden in 20 ml trock. Dichlormethan gelöst und 3,57 g Pyridin (45 mmol) zugegeben. Es wird auf 0°C abgekühlt. 4,70 g (45 mmol) Methacrylsäurechlorid werden so zugetropft, daß die Temperatur der Lösung 5°C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird 30 min bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend werden 5 ml Methanol zugegeben und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgetrennt (Elutionsmittel: 1. Ethylacetat). Das Produkt bildet die letzte Fraktion.

Ausbeute: 4,8 g einer farblosen Flüssigkeit (20,3 mmol; 54%)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.34 ppm (t, 6H); 1.97 (s, 3H); 4.18 (m, 4H); 4.48 (d, 2H); 5.61 (s, 1H); 6.16 (s, 1H)

Synthese von Methacryloxymethylphosphonsäure

Synthese analog zu den höheren Homologen.

Ausbeute: 95%

¹H-NMR (CDCl₃): 1.94 ppm (s, 3H); 2.27 (m, 2H); 4.4 (m, 2H); 5.62 (s, 1H); 6.18 (s, 1H), 10.40 (s, 2H)

Beispiele für Zusammensetzungen

Beispiel	A	B	C
2-Methacryloxyethanphosphonsäure	1,0 g	1,5 g	2,0 g
Ethanol	0,5 g	0,5 g	0,5 g
H ₂ O	2,6 g	2,6 g	2,6 g
Hydroxyethyl-methacrylat	3,0 g	3,0 g	3,0 g
Glycerindimethacrylat	2,9 g	2,4 g	1,9 g
Campherchinon	10 mg	10 mg	10 mg
Ethyl-4-(dimethylamino)benzoat	10 mg	10 mg	10 mg

Anwendungstest, Haftfestigkeit an Dentin und Schmelz:

Die Eignung der neuen Monomere wird durch die Haftfestigkeit an Dentin und Schmelz im Zugversuch überprüft. In Abb. 1 ist eine solche Prüfanordnung dargestellt. Auf einem Rinderzahn 1 ist eine Klebmaske 2 aufgebracht. In der Aussparung der Klebmaske 2 sitzt direkt auf dem Zahn 1 das Bonding 3. Auf den Bonding 3 ist das Kunststoff-Füllungsmaterial 4 angebracht, auf dem ein Metallzylinder 5 mit Bohrung 6 sitzt. Die Rinderzähne 1 stammen aus einer Herde. Nach der Extraktion werden sie maximal 1 Monat bis zur Verarbeitung bei -33°C gelagert. Die Rinderzähne 1 werden vor der Präparation sorgfältig mechanisch gereinigt. Danach werden sie durch Naßschleifen auf SiC-Papieren der Körnungen 240 und 600 soweit beschliffen, daß eine ausreichend große und schmelznahe Dentinfläche zur Verfügung steht. Nach Abspülen mit deionisiertem Wasser und Trocknen im Druckluftstrom wird eine Klebmaske 2 mit einer Ausstanzung von 4 mm Durchmesser auf das Dentin/Schmelz geklebt. Anschließend wird mit einem Einmal-Pinsel die Zubereitung 3 auf das Dentin aufgetragen, und man läßt diese 30 s einwirken. Danach wird im Druckluftstrom 5 s getrocknet und mit einer Polymerisationsleuchte Degulux (Degussa) 20 s lang belichtet. Schließlich wird auf die gehärtete Bondingschicht 3 das Kunststoff-Füllungsmaterial 4 Degufill mineral (Degussa) in einer dünnen Schicht aufgetragen

- Leerseite -

Abb. 1

